

Folyóirat-referátumok

A mirtazapin hatása a QT időintervallumra hospitalizált súlyos betegek esetében

Mirtazapine's effect on the QT interval in medically hospitalized patients; Nicholas D. Allen, Jonathan G. Leung, Brian A. Palmer; Ment Health Clin. 2020 Jan 9;10(1):30-33

A mirtazapin unikális antidepressívum, mely antagonistát hatást fejt ki az 5HT₂ és 5HT₃, valamint az alfa₂ adrenerg receptorokon. Ezek eredményeképpen mind a noradrenalin, mind a szerotonin transzmisszió javul. Pozitívan befolyásolja az alvást és az étvágyat is a hisztamin (H₁) receptor antagonizálásával, valamint csökkenti a hányingert az 5HT₃ receptor blokkolásával. Ezen pozitív hatások miatt előszeretettel alkalmazzák olyan betegek esetében is, akik komoly belgyógyászati betegségekben szenvednek. Esetükben azonban fokozott figyelmet kell fordítani a QT_c idő esetleges megnyúlására is.

A mirtazapin alkalmazási előírataiban nem szerepel, hogy a szer bármilyen módon befolyásolná a QT_c időt. Egy 6 hetes placebo-kontrollált vizsgálat során 338 járóbeteg kapott mirtazapint és 261 placebót. Egyetlen esetben sem változott szignifikáns mértékben a QT intervallum. A mirtazapinos csoportban átlagosan 1.6 ms-mal nőtt meg a QT_c idő, míg a placebót kapók között 3.1 ms-os csökkenést tapasztaltak. Ezeket az adatokat azonban nem lehet alkalmazni a súlyosan beteg populációra, mert esetükben elektrolit eltérések, kardiopulmonális zavarok, és gyógyszerinterakciók is erősen befolyásolhatják a QT_c időintervallumot. Ebbe a vizsgálatba 2010 január 1 és 2015 június 30-a között válogattak be betegeket, akik nem pszichiátriai típusú osztályokon feküdtek, és pszichiátriai konziliárius állította be a mirtazapint. A gyógyszer beállítását megelőző 3 napban, és a beállítást követő 6 napon belül is készült EKG. Vizsgálták, hogy a gyógyszer okoz-e ritmuszavart, mely kamrai tahikardia, hirtelen szívhalál illetve torsades de pointes (TdP) lehetett. Emellett rögzítették a mirtazapin dózisát, a betegek életkorát és nemét, a QT_c időt befolyásoló egyéb gyógyszereket, illetve a 2. EKG napján aktuális elektrolitszinteket is.

475 beteg volt, akinek a pszichiáter mirtazapint indikált, de csak 61 esetben készült el a 2 EKG, ami a beválogatáshoz elengedhetetlen volt. Ennek a 61 betegnek az átlagéletkora 64,5 év volt, és többségében férfiak voltak (55,7 %). A mirtazapin átlagos dózisa 9,8 mg, míg az átlagos maximális dózisa 13,5 mg volt.

A 61 beteg közül egynél sem kellett megszakítani a terápiát mellékhatások miatt. A QT_c idő átlagos változása -0.31 ms volt. 15 beteg esetében több mint 20 ms-mal, 6 beteg esetében 40 ms-mal nőtt a QT időintervallum, míg 9 beteg esetében detektáltak több mint 500 ms QT_c-t. Átlagosan 4,4 nap telt a 2 EKG elkészítése között.

A QT_c megnyúlást és TdP-t okozó kockázati tényezők gyakoriak a súlyosan beteg hospitalizáltak között. Ilyen kockázati tényező lehet: veleszületett megnyúlt QT szindróma, idős kor, női nem, hipokalémia, hipomagnezémia, hipokalcémia, bradikardia, szívégtelenség, billentyűbetegség, szívinfarktus. Bizonyos gyógyszerek szintén megnyújtják a QT_c időt azzal, hogy késleltetik a kardiális repolarizációt. A súlyos betegek számos olyan anti-infektív, antiemetikus, antiaritmiás szert szednek, melyek ismertén prolongálják a QT_c-t.

A pszichotróp szerek nagy része, beleértve az antihisztaminokat, az antidepressívumokat és az antipszichotikumokat is, befolyással van a QT_c megnyúlására és TdP-re. Haloperidol esetében írták le a legtöbb TdP-t (0,14 % az összes mellékhatást figyelembe véve), 6 esetben meg is halt a beteg. A citalopram, a ziprazidon és a thioridazin esetében fokozottan kell figyelni a QT_c megnyúlásra. A difenhidramin és a doxepin egyaránt összefügg a QT_c idő megnyúlásával, de komoly antikolinerg mellékhatásaik is lehetnek. A kvetiapin ortosztázist okozhat, mely hirtelen szívhalálhoz is vezethet, túladagolva nagy eséllyel jelentkezik TdP.

Az alacsony dózisu mirtazapin nem okoz ortosztázist és nincsenek antikolinerg mellékhatásai, viszont biztonságosan alkalmazható súlyos belgyógyászati betegek alvás-, étvágy-, és hangulati problémáinak kezelésében.

PÉTER LÁSZLÓ



Erektilis diszfunkciós betegek alacsony dózisu tadalafil kezelésének hatása a depresszióra

An Open-Label, Single-Arm Pilot Study to Evaluate the Efficacy of Daily Low Dose Tadalafil on Depression in Patients With Erectile Dysfunction; Jin Bong Choi, Kang Jun Cho, Joon Chul Kim, Chi-Un Pae, Jun Sung Koh; Trans Androl Urol, 2019;(8):501.506

Az erektilis diszfunkció (ED) a férfiak életminőségét erőteljesen rontja. A fizikai hatásokon kívül ez sokszor pszichológiai problémákkal is együtt jár, melyek

leginkább csökkent boldogságérzésben nyilvánulnak meg. Az ED és a depresszió között kölcsönös, oda-visszaható kapcsolat van. A depresszió, illetve főleg az alkalmazott antidepresszívumok erektilis diszfunkcióhoz vezethetnek, de a tartósan fennálló szexuális probléma is okozhat depressziót.

A foszfodiészteráz 5 (PDE 5) inhibitorok széleskörben használatosak az ED kezelésében. Sok vizsgálat adatai szerint a szildenafilnak és a vardenafilnak lehet antidepresszív hatása, de a tadalafillel eddig csak állatkísérletes vizsgálatok történtek.

A BDNF szint jelentősen alacsonyabb depresszióban. Ebben a vizsgálatban arra is választ kerestek, hogy a tadalafil kezelés emeli-e a BDNF szintet a NO/cGMP/protein kináz G szignálon keresztül.

A vizsgálatot Dél-Koreában végezték egy urológiai központban. A betegek 8 héten keresztül napi 5 mg tadalafilt kaptak, általában ugyanabban az időpontban. A beválasztott férfiak 50-75 év közöttiek voltak, legalább 3 hónapos anamnézisének volt az ED tekintetében. A betegségek diagnosztizálására az IIEF (International Index of Erectile Function) és a PHQ-9 (the Korean version of the Patient Health Questionnaire) skálákat alkalmazták.

A következő tünetekkel rendelkező betegeket eleve kizárták a vizsgálatból: komoly cerebrovaszkuláris vagy kardiovaszkuláris betegség a megelőző 6 hónapban; kontrollálatlan hipo- vagy hipertenzió; kontrollálatlan diabétesz; aritmiák; major pszichiátriai vagy neurológiai betegségek; glaukóma; hematológiai, renális vagy májbetegségek; TCA, MAOI, SSRI szedése szintén kizáró tényező volt.

A betegeket pszichiáter vizsgálta a beválogatáskor, 4 és 8 hét múlva. A BDNF szintet a vizsgálat elején és 8 hét múlva kontrollálták. 10 férfi pácienszt válogattak

be, akik végig is csinálták a 8 hetes vizsgálatot, különösebb mellékhatás nem jelentkezett. Az átlagéletkor 62,2 év volt, és az erektilis diszfunkció átlagban már 30 hónapja fennállt.

A 8. hét végére a PHQ-9 pontszámok szignifikánsan javultak (csökkentek), de már a 4. hétre jelentősen mérséklődtek. A BDNF szint emelkedett a 8. hét végére, de ez nem volt szignifikáns.

A depresszió hatalmas terhet jelent a benne szenvedőknek, egyben a világ egyik vezető közegészségügyi problémája is. A jelenleg elérhető antidepresszívumok a monoaminerg rendszer befolyásolásán keresztül fejtik ki hatásukat, de nem minden beteg esetében bizonyulnak hatékonynak. Sok korábbi vizsgálat foglalkozott már a PDE 5 inhibitorok szerepével a depresszió kezelésében. A sildenafilfillal és a vardenafilfillal is történtek nagy esetszámú, kettős- vagy placebo-kontrollált vizsgálatok. Minden esetben szignifikáns javulást tudtak detektálni a depressziós tünetek tekintetében.

Tadalafillel ez az első klinikai vizsgálat, amelynek limitációja a kis esetszám, illetve hogy nem kettős, placebo-kontrollált volt. Bebizonyították, hogy a tadalafil kezelés javítja a depressziós tüneteket, emeli a BDNF szintet, ezzel párhuzamosan az erektilis diszfunkció tünetei is minimalizálódnak. A későbbiekben nagyobb esetszámú, kettős- vagy placebo-kontrollált vizsgálatokkal szeretnék verifikálni a fentebb leírt összefüggéseket.

ED – erektilis diszfunkció

PDE 5 – foszfodiészteráz 5

BDNF – brain-derived neurotrophic factor

NO – nitrogén oxid

TCA – triciklikus antidepresszívum

MAOI – monoaminoxidáz-inhibitor

SSRI – szelektív szerotonin reuptake inhibitor

PÉTER LÁSZLÓ